

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЛЁГКИХ И ТИМУСА

I. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ

Нейроэндокринные опухоли легких составляют 1-2% от всех опухолей легких у взрослых, заболеваемость – 0,6/100000 человек в год.

I. ДИАГНОСТИКА

Диагностика нейроэндокринных опухолей легких включает следующие мероприятия:

- сбор анамнеза;
- клиническое обследование;
- рентгенографию органов грудной клетки;
- КТ/МРТ грудной клетки, брюшной полости, печени, надпочечников;
- бронхоскопию, биопсию (морфологию + ИГХ, G, Ki-67);
- УЗИ периферических лимфоузлов;
- сцинтиграфию костей.

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования и определения нейроэндокринных маркеров иммуногистохимическим методом.

Маркеры сыворотки крови:

- хромогранин А,
- NSE (нейронспецифическая енолаза),
- серотонин,
- АКТГ (адренокортикотропный гормон)/кортизол – по показаниям.

Маркеры мочи:

- 5-ОИУК (5-гидроксииндолуксусная кислота)

При стадировании заболевания рекомендуется использовать систему TNM с последующей группировкой по стадиям, как для немелкоклеточного рака легкого (7 издание 2010)

2. ЛЕЧЕНИЕ

Комплексное лечение предусматривает оперативное вмешательство, химиотерапию, биотерапию, лучевую терапию, симптоматическое лечение.

2.1. ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ И ЛОКОРЕГИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Основным методом лечения локализованных нейроэндокринных опухолей легких является хирургический. Его варианты определяются локализацией опухоли, наличием метастазов и осложнений опухолевого процесса. При локализованных формах возможно дистанционное облучение очага в комбинации с химиотерапией, если не планируется проведение хирургического вмешательства.

Роль адьювантной терапии не ясна

2.2. МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ И РЕЦИДИВНЫЕ ОПУХОЛИ

Стандартным методом лечения метастатических карциноидов (G1) лёгких является иммунотерапия, химиотерапия в сочетании с хирургией, когда это возможно.

При клиническом синдроме, а также при биохимическом синдроме без клинических проявлений целесообразно назначение аналогов соматостатина.

При множественном висцеральном метастатическом поражении возможно проведение циторедуктивных операций, эмболизации, химиоэмболизации (с доксорубицином, реже с митомицином или цисплатином) печеночной артерии; аблятивная терапия (радиочастотная абляция, криотерапия). При этом, у большинства больных, удается достичь временного (3-12 месяцев) значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома.

При поражении костей показано проведение лучевой терапии и введение бисфосфонатов.

Атипичный карциноид (G2) легкого относится к более агрессивным опухолям с высокой степенью пролиферативной активности, и требует назначения в I линии лечения химиотерапии (режимы, как при мелкоклеточном раке лёгкого).

Химиотерапия неоперабельного мелкоклеточного рака легкого (наиболее низкодифференцированной нейроэндокринной опухоли, G3) изложена в соответствующем разделе.

Режимы лекарственной терапии

Для выбора оптимального варианта лекарственного лечения необходимо подробное заключение от патоморфолога, в котором должны быть отражены: степень дифференцировки (высоко или низко дифференцированная опухоль); градация (митотический индекс, Ki67). Желательно также и иммуногистохимические маркеры: хромогранин А, синаптофизин, нейронспецифическая енолаза, рецепторы

к соматостатину, АКТГ. При крупноклеточной карциноме и мелкоклеточном раке легкого могут обнаруживаться мутации хромосомы р53.

Гистологическая классификация нейроэндокринных опухолей легкого и варианты лекарственного лечения:

I. Высокодифференцированные опухоли

- типичный карциноид, низкий митотический индекс $<2/10\text{РПЗ} \times G1$
- атипичный карциноид, высокий митотический индекс $2-10/10\text{РПЗ} \times G2$

Используются:

- α -интерфероны,
- аналоги соматостатина
- α -интерфероны + аналоги соматостатина
- эверолимус \pm аналоги соматостатина
- химиотерапия \pm аналоги соматостатина

II. Низкодифференцированные опухоли (G3)

- крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, митотический индекс $>10/10\text{РПЗ}$
- мелкоклеточный рак легких, митотический индекс $>10/10\text{РПЗ}$ (чаще $>80/10\text{РПЗ}$)

Используются:

- химиотерапия,
- аналоги соматостатина (при наличии синдрома).

Возможна химиотерапия + лучевая терапия

\times РПЗ репрезентативные поля зрения при увеличении 400

Лекарственная терапия

Проводится для:

1. лечения опухоли
2. лечения гормональных синдромов.

Положительное влияние послеоперационной адьювантной терапии не доказано.

Биотерапия

Аналоги соматостатина: октреотид предпочтительно пролонгированного действия 20-30 мг внутримышечно 1 раз в месяц, Ланреотид пролонгированный 120 мг подкожно 1 раз в месяц. Используются при наличии клинического синдрома, также целесообразно их применение при предклиническом (биохимическом) синдроме. Как самостоятельное лечение, показан для больных с высоко дифференцированными опухолями G I. Возможны комбинации с интерфероном, цитостатиками, таргетными препаратами. При необходимости доза сандостатина-ЛАР может повышаться до 60 мг 1 раз в месяц.

α -интерфероны короткого действия 3-5МЕ подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю длительно. Могут использоваться в монотерапии при G1. Также возможны комбинации с другими препаратами, а также использование пролонгированных интерферонов

Химиотерапия

Обычно используются комбинации из небольшого числа препаратов: этопозид, цисплатин/карбоплатин, доксорубицин, циклофосфан, винкристин, 5-фторурацил. За рубежом – стрептозотоцин (в России отсутствует). В последнее время активно изучаются темозоломид, капецитабин, оксалиплатин, таксаны.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ.

Таблица 1. Обязательные режимы.

Режим	Разовая доза	Периодичность, дни
Цисплатин Этопозид	75-80мг/м ² внутривенно капельно 120мг/м ² внутривенно капельно	1 1, 2, 3
Карбоплатин Этопозид	AUC4–5 внутривенно 120мг/м ² внутривенно	1 1, 2, 3
5-фторурацил Доксорубицин Цисплатин	400мг/м ² внутривенно 50мг/м ² внутривенно 70мг/м ² внутривенно	1, 2, 3 1 1

Циклы повторяют каждый 21 день.

Химиотерапия при мелкоклеточном раке легкого изложена в соответствующем разделе.

Возможно использование темозоломида 150-200мг/м² 1-5 дни, каждые 28 дней. Могут быть комбинации с доксорубицином, 5-фторурацилом, капецитабином← иринотеканом. Таргетная терапия эверолимусом.

ЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ СХЕМЫ:

Темозоломид + капецитабин ± бевацизумаб

Оксалиплатин + капецитабин

Эверолимус + аналоги соматостатина

Паклитаксел + карбоплатин/цисплатин

Доцетаксел + карбоплатин/цисплатин

II. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ТИМУСА

Нейроэндокринные опухоли тимуса – редкие и агрессивные опухоли, Стандартизованное соотношение мужчин и женщин 3:1

Могут сочетаться с синдромом Кушинга (30%) и входить в МЭН синдромом.

I. ДИАГНОСТИКА

Диагностика нейроэндокринных опухолей тимуса включает следующие мероприятия:

- сбор анамнеза;
- рентгенография органов грудной клетки
- КТ/МРТ (грудная клетка, брюшная полость)
- медиастиноскопия
- трансторакальная биопсия (морфология + ИГХ, G, Ki67)
- УЗИ периферических л\у – сканирование костей

При необходимости – октреоскан (сцинтиграфия с использованием изотопов к рецепторам соматостатина)

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования и определения нейроэндокринных маркеров иммуногистохимическим методом

Маркеры сыворотки крови:

- хромогранин А
- АКТГ, кортизол

При стадировании могут использоваться общие правила применимые к опухолям тимуса

2. ЛЕЧЕНИЕ

Хирургия

Лучевая терапия

Химиотерапия

Биотерапия

Симптоматическое лечение

2.1. ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ И ЛОКОРЕГИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ТИМУСА

- хирургическое лечение при локализованных опухолях
- роль адьювантной терапии неясна
- возможно использование адьювантной лучевой терапии

2.2. МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ И РЕЦИДИВНЫЕ ОПУХОЛИ

Использование химиотерапии ± пролонгированные аналоги соматостатина при наличии карциноидного и других синдромов

Химиотерапия

Таблица 2. Обязательные режимы.

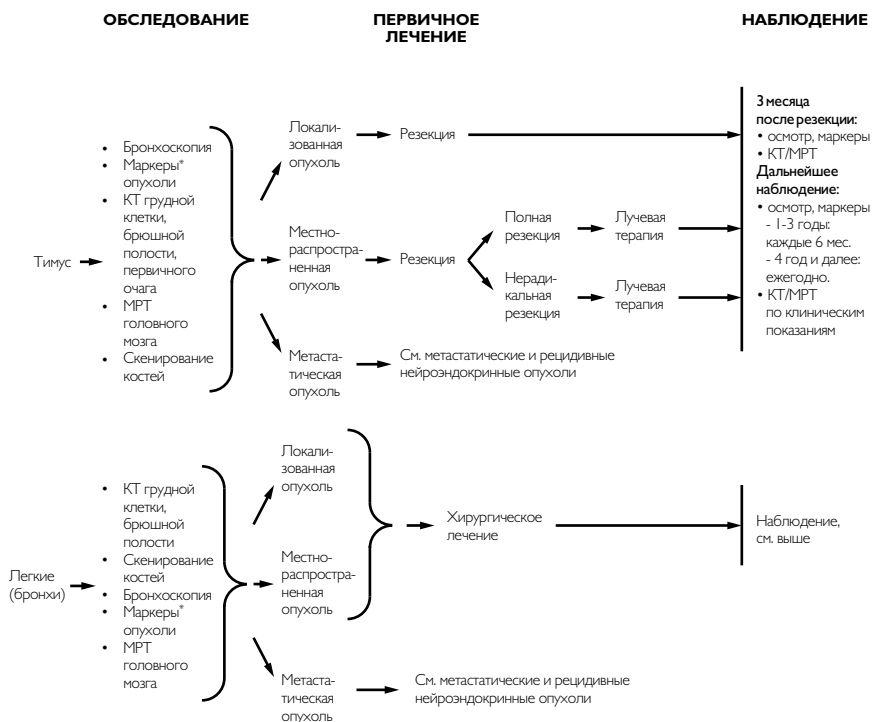
Режим	Разовая доза	Периодичность, дни
Цисплатин Этопозид	75-80мг/м ² внутривенно капельно 120мг/м ² внутривенно капельно	1 1, 2, 3
Карбоплатин Этопозид	AUC4-5 внутривенно 120мг/м ² внутривенно	1 1, 2, 3
5-фторурацил Доксорубицин Цисплатин	400мг/м ² внутривенно 50мг/м ² внутривенно 70мг/м ² внутривенно	1, 2, 3 1 1

Курсы повторяют каждый 21 день.

Желательные схемы:

- ифосфамид + этопозид
- темозоломид
- эверолимус
- паклитаксел + карбоплатин/цисплатин
- доцетаксел + карбоплатин/цисплатин

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЁГКИХ И ТИМУСА



Маркеры* : иммуногистохимические маркеры: хромогранин А, синаптофизин, нейронспецифическая енолаза; уровень в плазме крови: хромогранин А, АКТГ, соматотропин, инсулино-подобный фактор роста, НСЕ; уровень в моче: кортизол

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ И РЕЦИДИВНЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ И ТИМУСА

